



Autorisation des essais cliniques

Inspection des essais cliniques

Les Colloques du CRC: la nouvelle Loi (LRH) et l'ordonnance liée à la recherche clinique (OClin)

HUG: 7 octobre 2013

Dre. Mirela Barbu

Cheffe de l'unité des inspections BPC et pharmacovigilance, Swissmedic



Sommaire

- **Processus d'autorisation**
- Les inspections BPC et Pharmacovigilance



Processus d'autorisation

- **Jusqu'à fin 2013:**
 - Selon la LPT_h (Loi sur les produits thérapeutiques) et l'O_Clin (Ordonnance sur les essais cliniques)

- **Dès janvier 2014:**
 - Selon la LPT_h, la nouvelle Loi sur la recherche sur l'être humain (LRH), et ses 3 ordonnances



Loi actuelle

Processus d'autorisation
jusqu'à fin 2013



L'essai est-il du ressort de Swissmedic?

Jusqu'à fin 2013: définition de l'OCLin

Art. 5 Définitions

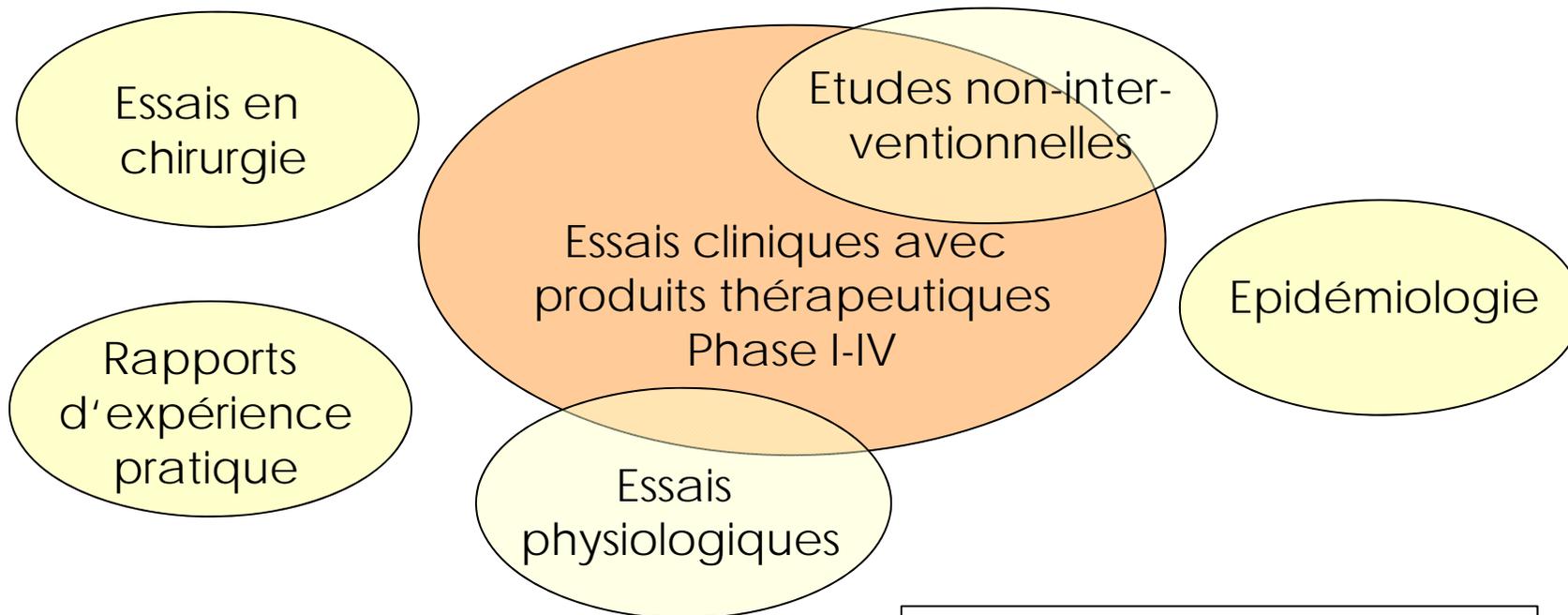
Au sens de la présente ordonnance, on entend par:

- a. *essai clinique*: toute étude réalisée sur l'être humain et visant à vérifier de manière systématique la sécurité, l'efficacité et d'autres propriétés d'un produit thérapeutique ou la biodisponibilité;



L'essai est-il du ressort de Swissmedic?

Jusqu'à fin 2013: définition de l'OCLin



Orange: CE+ Swissmedic
Jaune: CE



Nouvelles soumissions

Immédiatement

- Confirmation de réception par fax (**date d'arrivée!**)

Réponse par écrit dans les 30 jours

- Libération, ou report de la décision



Le dossier est-il complet?

Section 1 Lettre d'accompagnement

Section 2 Formulaire de notification

Section 3 Liste des investigateurs en cas d'essai multicentrique

Section 4 Avis favorable de la commission d'éthique avec la correspondance complète

Section 5 Protocole de recherche incluant les pages de signatures et les éventuels amendements

Section 6 Feuille d'information et déclaration de consentement éclairé destinées aux sujets de recherche

Section 7 Brochure de l'investigateur

Section 8 Documentation relative aux produits à l'essai

Section 9 Garantie de la couverture des dommages en cas de préjudice survenant dans le cadre de l'essai clinique

Section 10 Contrats

Section 11 Annonce

Section 12 Curriculum vitae de l'investigateur principal

Section 13 Cahier d'observation (CRF, Case Report Form)

Section 13 Exemple de tous les documents remis aux sujets de recherche

Section 13 Exemple d'éventuels autres documents approuvés par la commission d'éthique

Section 13 Autres informations ou documents éventuels visés par l'art. 15, al. 3 de l'Ordonnance sur les essais cliniques (OClin)



Le dossier est-il complet?

→ Voir informations et instructions sur le site internet de Swissmedic:

<http://www.swissmedic.ch/clinicaltrials>

- Instructions en vue de présenter un dossier
- Instructions concernant les modifications en cours d'étude
- FAQ
- Etc.



Statistiques 2012

Nouvelles soumissions (essais cliniques avec médicaments)

- 237 dossiers reçus (2011 = 235)
 - 7 renvoyés car incomplets
- 224 essais cliniques libérés (2011 = 225)
 - 72 dossiers avec report de décision (informations supplémentaires ou adaptations nécessaires) (= 32%, vs 60% in 2011)
- 0 essais cliniques refusés

Annonces de modifications en cours d'étude

- n = 3'760 (2011 = 3'908)

Inspections

- n = 21 (2011 = 17)

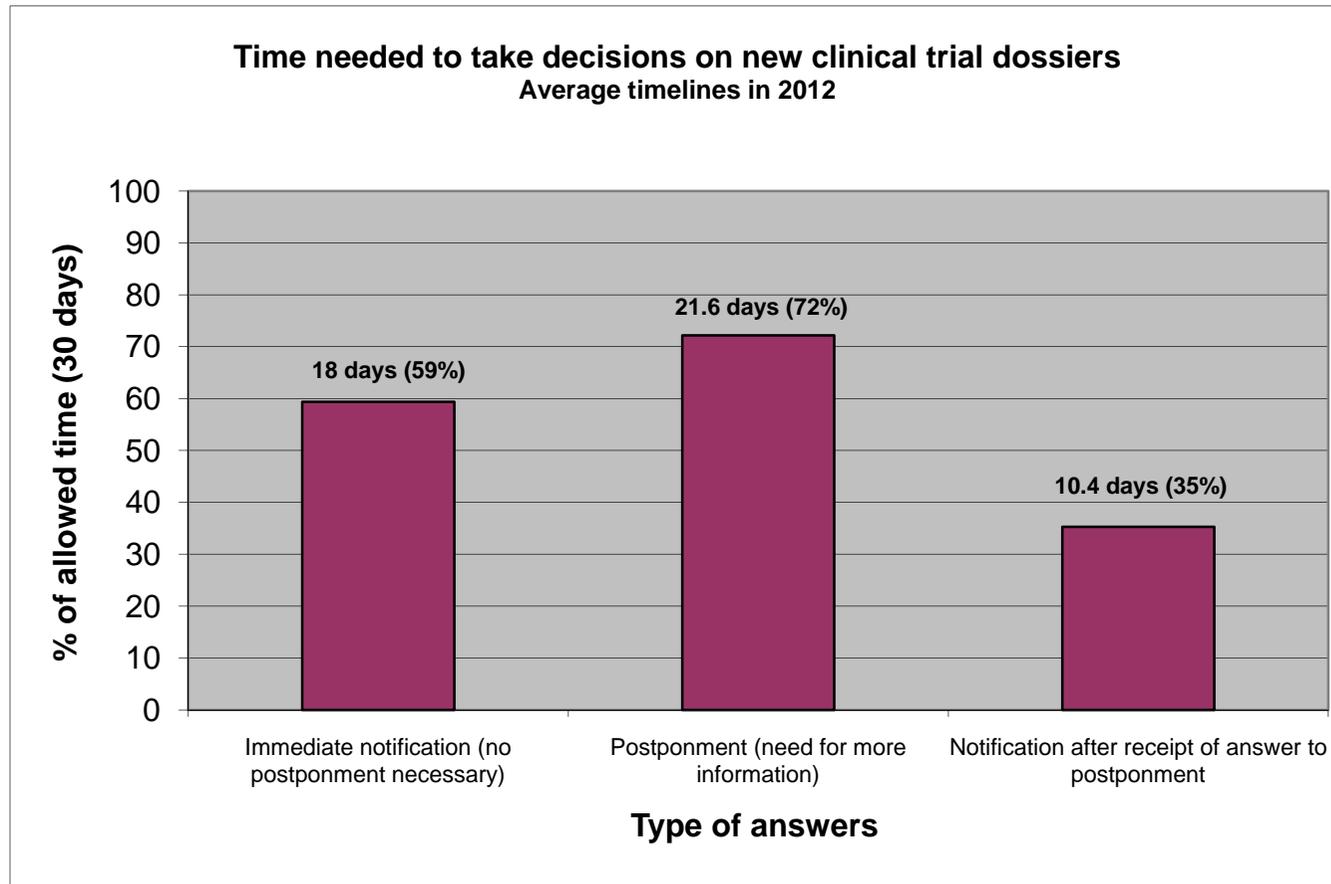


Statistiques – Nombres et types

Clinical trials approved by Swissmedic																
	2005		2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012	
	Number	%	Number	%	Number	%	Number	%	Number	%	Number	%	Number	%	Number	%
Phase 0											3	1	1	0	0	0
Phase I	117	32	105	29	109	32	88	30	73	28	75	29	70	31	51	23
Phase II	95	26	90	25	81	24	60	21	61	23	68	26	60	27	61	27
Phase III	129	36	130	36	129	38	108	37	99	38	98	38	71	32	86	38
Phase IV	22	6	33	9	25	7	36	12	27	10	15	6	23	10	26	12
Total	363		358		344		292		260		259		225		224	
Postponement							142	49	149	57	135	52	135	60	72	32
Refused							1		10		5		8		0	
Industry											190	73	148	66	139	62
IITs, Hospitals											48	19	65	29	60	27
Research groups											21	8	12	5	25	11
Non commercial sponsors							68	48			259		225		224	
Amendments							3067		3777		4060		3908		3760	



Délais au 31.12.2012





Qu'y a-t-il de nouveau en janvier 2014 ?



Responsabilité de Swissmedic?

Dès janvier 2014: définition de la LRH

Art. 3 Définitions

Au sens de la présente loi, on entend par

- I. *essai clinique*: projet de recherche sur des personnes dans lequel les participants sont affectés dès le départ à des interventions liées à la santé afin d'évaluer les effets de ces dernières sur la santé ou sur la structure et le fonctionnement du corps humain.



Responsabilité de Swissmedic?

Dès janvier 2014: définition de la nouvelle OClin

Art. 2 Définitions

Au sens de la présente ordonnance, on entend par :

- a. *intervention liée à la santé*: acte préventif, diagnostique, thérapeutique, palliatif ou de réhabilitation étudié dans le cadre d'un essai clinique;



Responsabilité de Swissmedic?

Dès janvier 2014:

- 1) Définitions de la **LRH** et de la **nouvelle OClin**
- 2) Classification des essais cliniques selon la **nouvelle OClin**
 - art. 19 (médicaments)
 - art. 20 (dispositifs médicaux)
 - art. 21 (transplants standardisés)
 - art. 22 (thérapie génique, organismes génétiquement modifiés, organismes pathogènes)



Dès janvier 2014: **LRH**

- **Entrée en vigueur le 1er janvier 2014**
 - Pas de période de transition
- **Modifications concomitantes de la **LPT****
- **3 ordonnances remplacent l'Oclin actuelle**
 - **OClin: Ordonnance sur les essais cliniques**
 - ORH: Ordonnance relative à la recherche sur l'être humain à l'exception des essais cliniques
 - Org LRH : Ordonnance d'organisation concernant la LRH



Dès janvier 2014: modifications de **LPT_h**

▪ Modifications de l'**art. 54 de la LPT_h**:

- Claire **distribution des tâches** entre Swissmedic et CEs
- Les essais cliniques de la **catégorie A*** ne doivent **pas** être soumis à Swissmedic
- Autres essais cliniques (**catégorie B** + C*****):
 - **Swissmedic** vérifie la **qualité et la sécurité** du produit
 - **CE** vérifie **tous les autres aspects** (y c. GCP, protection des données, etc.)
- Swissmedic peut faire des **inspections** à tout moment pour contrôler la compliance avec LPT_h et LRH (y c. essais cliniques de catégorie A)

* Cat. A: Autorisé en Suisse, utilisation conforme à l'inform. professionnelle (indication, dose, population, etc)

** Cat. B: Autorisé en Suisse, utilisation non conforme à l'information professionnelle

***Cat. C: Pas autorisé en Suisse



Changements importants de la LRH

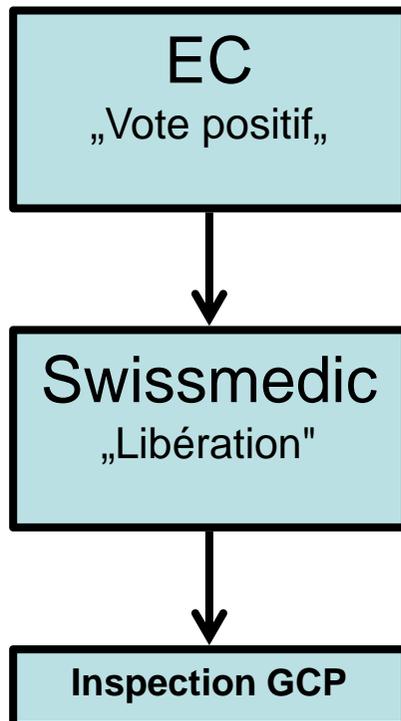
Claire **distribution des tâches entre Swissmedic et CEs:**

- Swissmedic et CE donnent des « **Autorisations** »
 - Il n'y a plus de « vote positif » oder « libération »
- Plus de **double contrôle**
- Soumission **parallèle** à Swissmedic et CE
- La catégorisation des essais cliniques (A, B, C) est du ressort de la CE

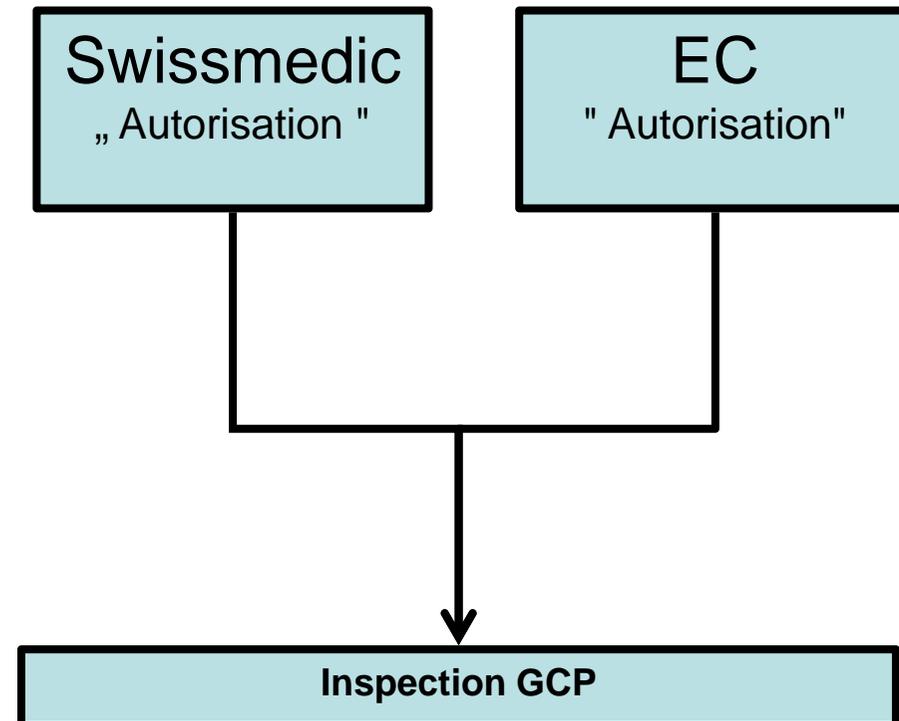


Processus d'autorisation

Aujourd'hui



Dans le futur





Distribution des tâches SwM-CE pour les **médicaments**

Swissmedic / Authorisation

Quality
(Composition and
quality)

Safety
(Pre-clinical and
safety of research
subject)

EC/ Authorisation

Benefit/ risk,
efficacy, ethics,
etc.
(Medicine / GCP)



Distribution des tâches SwM-CE pour les **dispositifs médicaux**

Swissmedic / Authorisation

- Essential requirements according to current directives
- Risks
- Performance of device

EC / Authorisation

- Benefit
- Benefit / risk
- Ethics
- Information to patient and patient's rights



Qualité (GMP) et sécurité

- **Approx. les mêmes exigences qu'en 2013**
- **Composition du dossier dépendant de**
 - Produit (médicament, dispositif médical, transplant standardisé)
 - Catégorie (A, B, C)
- → Voir détails dans la nouvelle OClin



Documents à soumettre à l'Institut

(Ordonnance sur les essais clinique, annexe 4)

- Catégorie C:
 - FORMULAIRE DE BASE
 - PROTOCOLE DE RECHERCHE
 - DOCUMENTS RELATIFS À LA QUALITÉ DU MÉDICAMENT (IMPD)
 - BROCHURE DE L'INVESTIGATEUR (IB)
 - DOCUMENTATION GMP
 - L'ÉTIQUETTAGE
 - DÉCISION DES AUTORITÉS D'AUTRES PAYS
 - DEMANDES PENDANTES DEVANT UNE AUTRE CE EN SUISSE
 - POUR LES TRANSPLANTS STANDARDISÉS: PRÉCLINIQUE ET TOX

Pour les essais de catégorie B: l'information professionnelle, en plus des éléments cités

Swissmedic confirme la réception du dossier complet dans les sept jours et autorise l'essai clinique dans les 30 jours (nouvelle OClin art. 33).

(Pour FIM- First in Man + 30 jours)



Sommaire

- Processus d'autorisation
- Inspections



Tâches de Swissmedic

Essais cliniques:

- Evaluation des dossiers de notification et libération des essais cliniques avec médicaments
→ dans les 30 jours (selon Oclin art. 15)

Inspections:

- Inspections GCP: Vérification que les essais cliniques sont effectués selon les lois et règlements en vigueur
- **Nouveau à partir de janvier 2013**
Inspections de pharmacovigilance: Vérification que les systèmes de pharmacovigilance correspondent aux lois et règlements en vigueur ainsi qu'aux SOPs de la compagnie ou organisation inspectée



Inspections GCP: bases légales

Selon l'art. 54 par. 4 de la LPTh, ainsi que l'art. 27 de l'Oclin:

L'institut peut en tout temps inspecter ou faire inspecter les promoteurs, les organismes de recherche sous contrat ainsi que les sites de recherche, les installations et les laboratoires, et consulter l'ensemble de la documentation et des données concernant un essai clinique.

Dès janvier 2014: art. 46 de la nouvelle Oclin
(Ordonnance sur les essais cliniques)



Inspecteurs GCp et PV: qualifications et formation

Les inspecteurs

- sont déjà expérimentés, et ont de l'expérience dans l'évaluation des dossiers de notification d'essais cliniques
- suivent une formation continue interne et externe en audits et inspections
- sont audités régulièrement (instances internes et externes)
- participent aux cours de formation de l'EMA* et aux échanges d'expérience avec les inspecteurs de l'EMA
- participent activement aux inspections PIC** et accompagnent les inspections des autorités étrangères en Suisse
- travaillent selon des SOPs alignées sur les SOPs de l'EMA*

* EMA= European Medicines Agency

** WHO working group: Pharmaceutical Inspection Cooperation



Inspections GCP: Définitions

- Inspections des systèmes – Sponsor , CROs, organismes de recherches
- Inspections sur site
 - Sites d'essais cliniques
 - CROs, en tant que sites d'essais cliniques
- Inspections combinées: Sur sites d'essais cliniques, suivis d'inspections chez le Sponsor/CRO



Inspections GCP: terminologie

Types d'inspections et focus

- Inspection système (Sponsor, CRO):
focus = systèmes de qualité, SOPs, responsabilités dans la pharmacovigilance, de même que production, manutention, distribution, stockage des médicaments à l'essai ,et documentation spécifique à l'essai clinique
- Inspection sur site (site de l'essai clinique):
focus = documentation spécifique à l'essai clinique, documentation consentement des sujets de recherche, pharmacovigilance, manutention et stockage des médicaments, revue des documents source
- Les deux types d'inspections peuvent être effectués en routine ou "for cause".



Inspections GCP: “triggers”

La sélection des sites d’inspections est basée sur des critères objectifs (triggers) tels que

- sponsors/CROs: compagnies ou partenariats inconnus
- nombre élevé d’essais cliniques
- d’essais cliniques sur populations vulnérable (p.ex.: pédiatrie)
- sites d’essai: - recrutement élevé
 - nombreuses études en parallèle avec la même substance
 - suspicion de connaissances insuffisantes en GCP
 - données peu claires/suspectes dans le cadre de l’évaluation AMM en Suisse
- inspection précédente nécessitant une ré-inspection
- dès 2014: essais cliniques de catégorie A (voir OClin)

*AMM= autorisation de mise sur le marché



Inspections des systèmes: documents inspectés

- Organisation / personnel / formation/ qualifications
- Système de qualité QM
- Conduite de l'essai
- Monitoring
- Safety Reporting
- Médicament à l'essai
- Management des données
- Documentation de l'essai (TMF*)
- Archivage

*TMF: Trial Master File (List of Essential Documents- ICH-GCP)



Inspections au site d'étude

Eléments contrôlés sur site:

- » **Compliance:** l'essai est-il conduit selon le protocole, les GCP et les lois (inter-) nationales, règlements et directives en vigueur?
- » **Droits des patients:** les droits, la sécurité et le bien-être des participants (individuels) sont-ils garantis?
- » **Locaux et conditions de stockage** de l'IMP?
- » **Qualité et intégrité des données:** la qualité et l'intégrité des données sont-elles garanties?



Critères d'évaluation („findings“) (EMA)

Critical:

- Conditions, practices or processes that adversely affect the rights, safety or well being of the subjects and/or the quality and integrity of data

Major:

- Conditions, practices or processes that **might** adversely affect the rights, safety or well being of the subjects and/or the quality and integrity of data

Minor:

- Conditions, practices or processes that **would not be** expected to adversely affect the rights, safety or well being of the subjects and/or quality and integrity of data



Bref résumé du processus d'inspection

- **Annonce** (au plus tard 4 semaines avant l'inspection, avec cc à CE et canton)
 - demande d'envoi de divers documents
 - ordre du jour de l'inspection
- **Inspection:** en général 2 inspecteurs pendant 2 jours
 - séance d'introduction
 - interviews
 - revue des document
 - séance de clôture: observations communiquées sans "grading"
- **Rapport et clôture de l'inspection**
 - Swissmedic envoie le rapport d'inspection 1 mois après l'inspection
 - la partie inspectée a 1 mois pour envoyer un "CAPA* plan"
 - Swissmedic évalue le plan CAPA* plan et, si elle est d'accord avec le plan, clôt l'inspection
 - des mesures additionnelles peuvent évent. être demandées par l'institut
- **Facture:** selon l'ordonnance, pour la preparation, l'inspection, et le rapport

* CAPA= Corrective And Preventive Actions



Inspections d'autorités étrangères

- Sont en général motivées par une demande de mise sur le marché en EU, aux USA, ou au Japon.
- Les mêmes procédures sont suivies, indépendamment du lieu/type d'inspection (site, sponsor ou CRO).
- Les instructions détaillées sont disponibles sur la page Internet de Swissmedic*:
 - (* pour les inspections PV, veuillez contacter le dpartement GCP et PV)

www.swissmedic.ch → Autorisations/inspections



foreign_governm
ent_inspections.pdf



Procédures

- Autorités étrangères → Ambassade suisse → SECO* → Swissmedic → Autorisation du SECO → Ambassade suisse → Autorités étrangères
- SECO envoie une copie de l'autorisation à Swissmedic
- L'inspection peut avoir lieu et est en général accompagnée par un inspecteur de Swissmedic

*SECO = Secrétariat d'Etat à l'Economie



Inspections pharmacovigilance: bases légales

Loi sur les produits thérapeutiques (LPT_h)

- art. 59 LPT_h: décrit l'obligation pour le détenteur de l'AMM (autorisation de mise sur le marché) d'établir un système de pharmacovigilance
- art. 60 LPT_h: décrit les inspections

Ordonnance sur les autorisations (OAMéd)

- art. 7 OAMéd: décrit l'obligation de nommer une personne responsable de la pharmacovigilance
- art. 38-44 OAMéd: décrivent les inspections

Ordonnance sur les médicaments(OMéd)

- art. 33 OMéd: décrit les inspections

Ordonnance sur les essais cliniques (OClin)

- art. 27 Oclin: décrit les inspections
- art. 46 Oclin (dès janvier 2014)





Inspections de pharmacovigilance

Inspections de systèmes de pharmacovigilance*

- respect des exigences légales et des SOPs de la compagnie, interaction entre filiales et siège de la compagnie, interaction avec partenaires contractuels
- compliance: rapport de cas dans les temps, détection de signaux, déclarations spontanées et essais cliniques, PSURs/PBERs, DSURs/ASRs
- respect du “risk management plan”
- qualité des rapports de cas individuels

Ces procédures sont semblables à celle des inspections GCP; cependant, il est possible de remplacer/compléter certains interviews par des présentations de la firme

* Effectués en collaboration avec le département de sécurité du médicament de l'Institut



Conclusions

Inspections de pharmacovigilance

- La pharmacovigilance dans les essais cliniques a toujours fait partie des inspections GCP
- Depuis janvier 2013, les inspections de pharmacovigilance sont menées indépendamment des inspections GCP

Les inspections GCP et PV vont continuer en 2014 et après

- Le nombre d'inspections va augmenter
- Le même système de "triggers" va être appliqué
- Les essais clinique de catégorie A feront partie du programme d'inspection



Inspections

Inspections de pharmacovigilance (PV) depuis 2013

- PV des essais cliniques faisait déjà partie des inspections GCP
- Depuis 01.01.2013, également inspections de pharmacovigilance en général

Inspections GCP dès 2014

- Nombre → va augmenter
- Type → selon des « Triggers », comme en 2013
- Inspections aussi pour la catégorie A



Swissmedic Division Essais Cliniques

Vous trouverez plus d'informations sur notre site internet:

www.swissmedic.ch → Autorisations

Email : ct.medicinalproducts@swissmedic.ch